Aus der Universitäts-Kinderklinik München.
Direktor: Geheimrat Professor Dr. von Pfaundler.

Über Befunde bei der Superinfektion tuberkulöser Meerschweinchen mit kleinen Bazillenmengen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GEORG WEBER
aus Stockheim (Oberfr.)

1 9 3 8

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Referent: Geheimrat Prof. M. von Pfaundler.

Tag der mündlichen Prüfung: 11. August 1937.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bereits Koch hat in seinem Elementarversuch gezeigt, daß ein recht erheblicher Unterschied in der Reaktion eines Organismus besteht, der zum ersten Male mit Tuberkelbazillen in Berührung kommt und einem anderen, der ein zweitesmal mit diesen Bazillen infiziert wird.

Wählt man dabei wie Robert Koch als Versuchstiere Meerschweinchen, skarifiziert deren Bauchhaut und reibt sie dann mit virulenten Tuberkelbazillen ein, so zeigen sich bei unbehandelten Tieren in den ersten Tagen keinerlei Veränderungen. Erst nach 10 bis 14 Tagen entsteht im infizierten Bereiche Rötung und Schwellung, es bilden sich rote Knoten, welche bald ulcerös zerfallen und bis zum Tode des Tieres bestehen bleiben.

Ganz anders ist das Verhalten des Organismus, wenn bereits mit Tuberkulose vorinfizierte Tiere — am besten ca. 6 Wochen vorher — verwendet werden. Es bilden sich dann keine Knoten, sondern innerhalb von 24 bis 48 Stunden tritt eine Rötung und Schwellung auf, welche sich nicht nur auf die Impfstelle beschränkt, sondern auch auf die Umgebung übergreift. In den nächsten Tagen nekrotisiert diese Hautstelle. Schließlich wird sie abgestoßen und es bleibt eine flache Ulceration zurück, welche bald dauernd ausheilt.

R. Koch gibt aber außerdem noch einen sehr wichtigen Unterschied an, nämlich, daß bei der Erstinfektion die regionären Lymphdrüsen bei subcutaner Infektion ausnahmslos sehr stark vergrößert sind, während die der zweiten Infektionsstelle zugehörigen Lymphdrüsen nicht anschwellen.

Einer ganzen Reihe von Forschern, wie Charrin, Arloing, Gramatschikoff und anderen, die eine Nachprüfung des Koch'schen Grundversuches unternahmen, gelang zunächst dieses Experiment nicht. Römer und besonders Hamburger haben es aber dann einwandfrei bestätigt und auch die Gründe für den Erfolg bezw. Mißerfolg des Versuches aufgedeckt. Hamburger hat hiezu tuberkulöse Tiere mit Tuberkelbazillen in die Hinterfüße subcutan superinfiziert und zwar so, daß er für den rechten bezw. linken Hinterfuß des gleichen Meerschweinchens eine verschieden große Bazillenaufschwemmung verwendete. Dabei stellte er fest: „Große Bazillenmengen können den sofortigen Tod bewirken (bei intraperitonaler Infektion); mittlere Mengen rufen (bei subcutaner Infektion) an der Injektionsstelle eine sofortige, d. h. in 24 bis 48 Stunden sichtbare Schwellung hervor; ganz kleine Dosen lösen (bei cutaner Infektion) eine nicht sofort nachweisbare Reaktion aus. Trotzdem findet jedenfalls auch im letzten Falle eine Reaktion statt, da an dieser Stelle die

Entwicklung eines einem Primäraffekt ähnlich sehenden Herdes gewöhnlich ausbleibt, während ein solcher Primäraffekt beim normalen Tiere immer entsteht."

Hamburger hat hiermit bewiesen, daß der Koch'sche Grundversuch immer ausführbar ist, daß dafür aber eine bestimmte „mittlere" Bazillenmenge nötig ist.

Jaffe und Löwenstein haben dann später die histologischen Veränderungen studiert, die diesen Vorgängen zugrunde liegen. Dabei verwandten sie in ihrer Versuchsanordnung auch jene „mittlere" Bazillenmenge, die allerdings im Verhältnis zu den Mengen, die unter natürlichen Infektionsbedingungen vorkommen, sehr hoch ist. Sie brachten eine Öse einer 50-tägigen hochvirulenten Kultur in 5 cbcm physiologischer Kochsalzlösung und impften 0,1 cbcm davon teils gesunden, teils tuberkulösen Meerschweinchen in den Daumenballen des rechten Hinterfußes.

Über die Ergebnisse dieses Versuches, der sich über eine Zeitspanne von 2 bis 50 Tagen ausdehnte, berichten die beiden Autoren: „Der rasch und stürmisch einsetzenden Reaktion des tuberkulös infizierten Meerschweinchens auf eine neue Infektion mit Tuberkelbazillen entspricht im mikroskopischen Bilde eine akute Entzündung mit leucozytärer Exsudation, die schon in kurzer Zeit zur eitrigen Einschmelzung des Gewebes um den Infektionsherd führt. Der Eiter bricht in der Regel bald nach außen durch und an die Ausstoßung der eitrigen Zellenmassen schließen sich unmittelbar Heilungsvorgänge an, wie sie schon R. Koch beschrieben hat. Die spezifisch gesteigerte Reaktionsbereitschaft des tuberkulösen Tieres äußert sich auch in der schärfer umschriebenen Lokalisation der Entzündung. Zu einer Bildung von Tuberkeln kommt es aber in diesen Stadien nicht. Hervorheben möchten wir ferner, daß die regionären Lymphdrüsen in der Kniekehle keine tuberkulösen Veränderungen boten."

„Bei den gesunden Tieren schließt sich an die Infektion eine langsam fortschreitende Entzündung an, Tuberkel zeigten sich in unseren Versuchen nach 14 Tagen. Die Ausdehnung der Veränderungen, die sich bei den tuberkulösen Tieren schon nach wenigen Tagen findet, wird bei den vorher nicht infizierten Tieren in einem viel späteren Zeitpunkt erreicht. Ohne Neigung zu Lokalisation und Ausheilung greift bei letzteren der Prozeß auch auf die regionären Lymphdrüsen über, die nach ungefähr 3 Wochen die ersten Zeichen spezifisch entzündlicher Reaktion zeigen."

Aus diesen Versuchen ist klar ersichtlich, daß eine Vorinfektion den Tieren eine Immunität gegen eine Superinfektion verleiht. Diese Kenntnis hat eine ganze Reihe Forscher veranlaßt, mit weiteren Versuchen in das Dunkel dieser Immunitätsgeschehnisse einzudringen, denn für die Verhütung der Tuberkulose liegt hier vielleicht eine große Perspektive. Vor allem hat man dann versucht, die Vorinfektion möglichst avirulent zu gestalten und mit „ganz kleinen" Bazillenmengen zu arbeiten, da diese Bedingungen den Verhältnissen einer natürlichen Infektion viel mehr entsprechen

Es sei hier nur an die Versuche von Calmette, Selter, Krause und Willis, Lange und Lydtin und an Lurie erinnert.

Die dabei gewonnenen Resultate sind vielgestaltig und verleihen heute bereits einen weitgehenden Einblick in die Immunitätsvorgänge bei der Tuberkulose. Dabei ist aber bei Versuchen mit diesen „ganz kleinen" Bazillenmengen die Bedeutung des Koch'schen Phaenomens, das ja bei Verwendung „mittlerer" Bazillenmengen den Anstoß für alle weiteren Untersuchungen bildete, für die Fixierung der Tuberkelbazillen an der Injektionsstelle und die Frage, ob bei Superinfektion mit „ganz kleinen" Mengen überhaupt eine Reaktion im Sinne des Koch'schen Phaenomens auftritt, noch heute sehr umstritten.

Die kürzlich erschienene Arbeit von Dahl z. B. enthält darüber folgendes: „Krause und Willis haben nun in ihren Versuchen als Folge der Superinfektion stets ein Koch'sches Phaenomen beobachtet; die Autoren haben deshalb geglaubt, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der örtlichen Überempfindlichkeitsreaktion und der Fixierung der Tuberkelbazillen an der Injektionsstelle annehmen zu sollen. Ein solcher Zusammenhang ist nach unseren Untersuchungen nicht wahrscheinlich, da wir eine deutlich stärkere Hemmung in der Ausbreitung der Bazillen gefunden haben, als die amerikanischen Autoren, ohne daß 24 oder 48 Stunden nach der Superinfektion ein Koch-Phaenomen festgestellt werden konnte. Die Superinfektion mit sehr kleinen Bazillenmengen macht erfahrungsgemäß nicht die geringste Reaktion bei einem genügend immunen Organismus, das hat Römer schon beobachten können. Wenn demgegenüber behauptet wird, Reaktionen nach Art des Koch-Phaenomens seien bei der Superinfektion immer vorhanden und wenn sie makroskopisch nicht nachzuweisen seien, müßte man sie durch histologische Untersuchungen aufdecken können, so fehlt für eine derartige Behauptung bis heute jeder Beweis."

Herr Dozent Dr. Weber (Universitätskinderklinik München) hat zum Studium über Veränderungen im Meerschweinchenorganismus bei Erst- und Superinfektion Versuche unternommen, bei denen Meerschweinchen mit einem schwachvirulenten humanen Tuberkelbazillenstamm vorinfiziert und mit einem hochvirulenten bovinen Stamm intracutan superinfiziert wurden. Die bei der Superinfektion verwendete Bazllenaufschwemmung gab zwar bei normalen Tieren eine deutliche Primärherdbildung und innerhalb 3 Monaten Miliartuberkulose, lag jedoch im Bereiche der von Hamburger also „ganz kleine" Dosen bezeichneten Menge — 50 bis 100 Bazillen —, die bei der Superinfektion makroskopisch keine Reaktion an der Impfstelle erkennen ließ.

Das Ergebnis dieser Versuche wird an anderer Stelle von Herrn Dozent Dr. Weber ausführlich beschrieben werden. Mir fiel die Aufgabe zu, neben einer Zusammenstellung der Versuchsprotokolle die wichtigsten Organe der Versuchstiere histologisch zu untersuchen,

um über den Grad der Ausbreitung der tuberkulösen Veränderungen bezw. deren Hemmung genaue Anhaltspunkte zu gewinnen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die histologische Aufarbeitung der Impfstellen der Superinfektion gelegt, um so die Frage nach Veränderungen an diesen Stellen, die makroskopisch unverändert blieben, mikroskopisch zu klären, da, wie oben ausgeführt, die Meinungen hier noch sehr geteilt sind.

I. Vorinfektion.

Am 1. II. 1936 wurden 17 Meerschweinchen mit dem abgeschwächten humanen Stamm E. M. Bonn (Selter) erstinfiziert. Dazu wurde $^1/_{20\,000}$ mgr. Bakterien in ½ cbcm einer 0,9%igen NaCl-Lösung in den linken hinteren Oberschenkel injiziert. Um jede individuelle Reaktion der einzelnen Tiere möglichst auszuschalten und möglichst gleichmäßige Resultate zu erzielen, wurden für sämtliche Versuche Inzuchttiere mit nahezu erbgleichen Eigenschaften verwendet, die aus dem Zoologischen Institut der Universität Göttingen bezogen wurden. Einige Tage vor der Erstinfektion erhielt jedes Tier 20 mgr Tuberculin in die Bauchhaut intracutan injiciert, um so evtl. tuberkulosekranke Tiere festzustellen und auszuscheiden. Bei der 48 Stunden später erfolgten Durchsicht der Tuberculinprobe waren sämtliche Tiere reaktionsfrei.

Am 7. III. 1936, also 5 Wochen nach der Erstinfektion, wurde wiederum eine Tuberkulinprobe in gleicher Weise und mit gleicher Menge, wie oben, durchgeführt. Die am 9. III. 1936 vorgenommene Prüfung der Injektionsstelle zeigte bei allen Tieren eine positive Tuberkulinreaktion. Es stand also somit fest, daß alle 17 Tiere bei der Erstinfektion auch tatsächlich lebende Tuberkelbazillen erhalten hatten. Am gleichen Tage ließ sich eine Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen noch nicht feststellen.

Von diesen 17 vorinfizierten Tieren wurden 13 am 27. V. 1936 (116 Tage nach der Erstinfektion) superinfiziert. Es wurden dazu 10^{-5} mgr des virulenten bovinen Stammes S. IV (eigene feuchte Kultur) in 0,1 cbcm phys. NaCl-Lösung in die rechte Fußsohle intracutan injiziert. Am gleichen Tage wurden 9 weitere Meerschweinchen mit der gleichen Bakterienaufschwemmung alternierend in der gleichen Weise erstinfiziert als Kontrollen zur Superinfektion. Als Kontrollen zur Vorinfektion wurden die restlichen 4 Tiere (Meerschweinchen 1, 2, 3, 4) von den am 1. II. 1936 erstinfizierten 17 Tieren verwendet. Nachdem die Tiere dann zu den, bei den einzelnen Versuchsabschnitten noch näher angegebenen Terminen getötet worden waren bezw. spontan eingingen, wurde von jedem Tier ein Protokoll über die bei der Sektion sich ergebenden makroskopischen Veränderungen angelegt. Um die dabei gestellte Diagnose zu erhärten bezw. zu verbreitern, wurde anschließend eine histologische Untersuchung der jeweils wichtigsten Organe (Lunge, Bronchialdrüsen, Milz, regionäre Lymphdrüsen, Fußsohlen) vorgenommen.

Bevor nun die makroskopischen und mikroskopischen Befunde unserer einzelnen Versuchstiere wiedergegeben werden, soll an dieser Stelle gleich auf das histologische Normalbild der Meerschweinchenlunge eingegangen werden. Es ist dies nötig, weil in der Literatur die Meinungen darüber, was krankhaft und was noch normal ist, nicht gleich sind. Gerlach und Finkeldey und auch Krause halten für normal, was Oeller, Töppich und auch andere bereits als Ausdruck mesenchymaler Reaktionen bezeichnen. Bei unseren Untersuchungen haben wir uns bezüglich der Normalbefunde der Anschauung von Gerlach und Finkeldey angeschlossen und deren Beschreibung der Histologie der normalen Meerschweinchenlunge beim Vergleich mit pathologischen Veränderungen zugrunde gelegt.

Gerlach und Finkeldey schreiben darüber: „Auf Grund unserer Untersuchungen werden wir bei dem Grundbild der Meerschweinchenlunge in unseren Versuchen vier Punkte berücksichtigen müssen:

1. die lymphoiden Knötchen.
2. die adventiellen und peribronchialen Zellanhäufungen,
3. den Leukozytengehalt,
4. die Kollapsherde der Lunge, bezw. den Entfaltungsgrad der Alveolen überhaupt.

Wir stehen, alles in allem, auf Grund unserer Untersuchungen klinisch und anatomisch gesunder Lungen von Meerschweinchen auf dem Standpunkte, daß die besprochenen vier Besonderheiten eine Eigentümlichkeit darstellen, die für die normale Meerschweinchenlunge charakteristisch ist."

Kontrollen zur Vorinfektion.

Meerschweinchen 1, 2, 3, 4 wurden am 1. II. 1936 mit $^1/_{20\,000}$ mgr E. M. Bonn intramuskulär in den linken Oberschenkel erstinfiziert. Die am 7. III. 1936 vorgenommene Tuberkulinprobe mit 20 mgr Tuberkulin war bei allen vier Tieren positiv.

Meerschweinchen 2: Getötet am 21. IV. 36, also ca. 12 Wochen nach der Erstinfektion.

Sektionsbefund: Kleiner primärer Käseherd in der linken hinteren Oberschenkelmuskulatur. Die zugehörige Inguinaldrüse erbsengroß angeschwollen. Bronchialdrüsen etwas vergrößert. In der Lunge einige kleine auf Miliartuberkulose verdächtige Herde. Milz vergrößert, stark granuliert, keine deutlichen Tuberkel. Einige Herdchen in der Leber.

Histologischer Befund: In der l. regionären Lymphdrüse typische Tuberkel, die von einem Lymphozytenwall umgeben sind, beginnende Nekrose im Zentrum, keine ausgesprochene Verkäsung. Lunge zeigt keinen Anhalt für Tuberkulose. Einige atelektatische Bezirke,

besonders peripher, größere Mengen aspirierten Blutes in den Alveolen. Milz zeigt keine tuberkulösen Veränderungen, Follikel alle gut erhalten.

Meerschweinchen 1: Getötet am 3. IX. 36, also 7 Monate nach der Infektion.

Sektionsbefund: Die l. Iliacaldrüse geringgradig vergrößert, Lunge und Bronchialdrüsen normal, ebenso Milz und Leber.

Histologischer Befund: Die l. Iliacaldrüse zeigt zellige Hyperplasie mit einem größeren, helleren, fast strukturlosen Bezirk, in dem man bei starker Vergrößerung schwach gefärbte, wie Leukozyten aussehende Zellen sieht. Lunge und Milz sind frei von tuberkulösen Veränderungen.

Meerschweinchen 3: Getötet am 3. IX. 36, also 7 Monate nach der Infektion.

Sektionsbefund: Kleiner verkäster Primärherd in der l. Oberschenkelmuskulatur, Inguinaldrüse deutlich vergrößert. Lunge zeigt einzelne Herde, von denen nicht gesagt werden kann, ob sie spezifisch sind. Bronchialdrüsen, Milz und Leber sind nicht vergrößert und ohne sichtbaren Befund.

Hist. Befund: In der l. regionären Lymphdrüse zellige Hyperplasie, an einigen Stellen beginnende Nekrose, keine ausgesprochene Verkäsung. Lunge und Milz völlig frei von spez. Veränderungen.

Meerschweinchen 4: Getötet am 3. IX. 36, also 7 Monate nach der Infektion.

Sektionsbefund: Verkäster Primärherd in der l. Oberschenkelmuskulatur mit 2 fast erbsengroßen, verkästen Inguinaldrüsen. Lunge, Milz und Leber wie beim Normaltier. Bronchialdrüsen vergrößert.

Hist. Befund: Die beiden regionären Lymphdrüsen zeigen zahlreiche Epitheloidzellentuberkel mit stellenweiser Nekrose. In der Lunge keine tuberkulösen Veränderungen, in einzelnen Lungenpartien starke Blutaspiration. Milz normal.

Aus den Befunden unserer 4 Kontrolltiere läßt sich feststellen, daß alle 4 Tiere an der Stelle der Erstinfektion ihren Primärkomplex aufwiesen. Die makroskopische Betrachtung zeigte aber bereits, daß keine Veränderungen im Sinne einer ausgesprochenen Miliartuberkulose aufgetreten sind, wenngleich makroskopisch bei einigen Organen der Befund nicht ganz eindeutig war. Deshalb wurde zur völligen Klärung der Diagnose eine histologische Untersuchung von Milz und Lunge der Tiere vorgenommen, die aber keinerlei tuberkulöse Veränderung ergab, obwohl doch 3 der Tiere erst 7 Monate nach der Infektion getötet wurden. Was für diese Kontrolltiere gilt, darf mit Recht auch auf die übrigen 13 Tiere angenommen werden, die mit ihnen erstinfiziert und dann später zur Superinfektion verwendet wurden. Insgesamt also läßt sich sagen:

Die am 1. II. 36 vorgenommene Infektion mit $^1/_{20\,000}$ mgr E. M. Bonn hat bei den 17 erstinfizierten Tieren zwar einen Primärkomplex erzeugt, dagegen keine Generalisation der Tuberkulose hervorgerufen.

II. Superinfektion und Kontrollen zur Superinfektion.

Von den am 1. II. 36 mit dem schwachvirulenten, humanen Stamm E. M. Bonn vorinfizierten 17 Meerschweinchen wurden 13 (4 schieden als Kontrollen aus) am 27. V. 36 mit 10^{-5} mgr — was nach dem Kulturverfahren 50 bis 100 Bazillen entsprach — des virulenten bovinen Stammes S. IV in 0,1 cbcm Kochsalzlösung in die r. Fußsohle intracutan superinfiziert. Mit der gleichen Bazillenmenge desselben Stammes wurden am nämlichen Tage alternierend 9 normale Meerschweinchen erstinfiziert, nachdem durch eine Tuberkulinprobe von 20 mgr vorher festgestellt worden war, daß sie von Tuberkulose frei waren. Die letzteren Tiere bildeten die Kontrollen zur Superinfektion.

A. Kontrollen zur Superinfektion.

Am 27. V. 36 wurden 9 Meerschweinchen wie oben angegeben als Kontrollen zur Superinfektion infiziert (M. 35, 303, 304, 306, 307, 308, 309, 310, 300). In Abständen von einigen Tagen wurde bei allen Tieren palpatorisch die r. und l. Inguinaldrüse geprüft und gleichzeitig auf Veränderungen der Infektionsstelle an der r. Fußsohle geachtet. Sieben von diesen Tieren wurden am 29. VIII. 36 durch Nackenschlag getötet (M. 35, 303, 304, 306, 307, 308, 309), während 2 Tiere (M. 300, 310) vorher spontan eingingen. Außer der Sektion wurde bei allen Tieren eine histologische Untersuchung von Lunge, Milz, Tracheo-Bronchialdrüsen, rechter Fußsohle und größtenteils auch der inguinalen Lymphdrüsen rechts vorgenommen.

Meerschweinchen 35: Schwellung der rechten Inguinaldrüse ab 13. VI. 36 (nach 17 Tagen), erstmals feststellbar am r. Fuße ab 27. VI. (1 Monat). Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Infektion)

Makrosk. Befund: An der r. Fußsohle ca. erbsengroße Schwellung mit kleinem Ulcus, nach Abpräparieren der Haut findet sich periostales Granulationsgewebe. Eine rechte Inguinaldrüse nach außen perforiert, darüber eine zweite erbsengroß geschwollen. Li. Inguinaldrüse etwas vergrößert. In Lunge und Milz einige Knötchen, Bronchialdrüsen etwa erbsengroß. Leber und Niere o. B.

Hist. Befund: Fußsohle recht szeigt in der Subcutis eine ausgedehnte zellige Infiltration, stellenweise starker Kernzerfall, einige Riesenzellen, mehrere vollkommen nekrotische Bezirke, aber noch keine ausgesprochene Verkäsung. Li. Fußsohle o. B. Re. regionäre

Lymphdrüse ist zentral stark verkäst. In der Lunge finden sich massenhaft tuberkulöse Herde, die meist frei und ohne besondere Abgrenzung im normalen Lungengewebe liegen, überall deutliche Zeichen von Nekrobiose und zum Teil völlige zentrale Verkäsung. In den Randpartien stellenweise Epitheloid- und Riesenzellen. Bronchialdrüsen nur wenig vergrößert, enthalten multiple, kleine tuberkulöse Herde mit Kernzerfall und Nekrose. Milz zeigt ebenfalls tuberkulöse Veränderungen.

Meerschweinchen 303: Inguinaldrüse r. läßt erste Vergrößerung am 13. VI. 36 (nach 17 Tagen) feststellen. Schwellung der Fußsohle erkennbar am 27. VI. 36 (nach 1 Monat). Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Infektion).

Sektionsbefund: An der r. Fußsohle Haut und Knochen durch Granulationsgewebe stark aufgetrieben. Periost und Haut verwachsen., Ulcus. Re. Inguinaldrüse bohnengroß, Kniedrüse kirschgroß und verkäst. Li. Inguinaldrüsen o. B. Lunge weist im linken Unterlappen mehrere größere Knoten auf. Bronchialdrüsen ca. haselnußgroß, in Milz und Leber einige größere Knoten. Niere o. B.

Hist. Befund: Re. Fußsohle zeigt in der Subcutis ausgedehnte zellige Infiltration mit mehreren Nekrosezentren, Epitheloid- und Riesenzellen vorhanden. In der Lunge finden sich zahlreiche tuberkulöse Herde mit zentraler Nekrose und teilweiser vollständiger Verkäsung. Riesen- und Epitheloidzellen vorhanden. In den Tracheo-Bronchial-Drüsen ebenfalls zahlreiche tuberkulöse Herde mit Nekrosezentren. Ausgesprochene Verkäsung fehlt. In der Milz mehrere Nekrosebezirke mit Riesenzellen, am Rande kleiner Knoten mit großen, blasigen Zellen und deutlichem Kernzerfall.

Meerschweinchen 304: Drüsenschwellung der regionären Drüsen re. erstmals feststellbar am 19. VI. 36 (nach 23 Tagen). Schwellung an der rechten Fußsohle ab 26. VI. 36 (nach 1 Monat). Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Infektion).

Sektionsbefund: An der r. Fußsohle Knochen und Subcutis stark mit pathologischem Granulationsgewebe durchsetzt. Li. Fußsohle o. B. Re. Inguinal- und Kniedrüse bohnengroß und verkäst. Li. Inguinal- und Kniedrüse eben tastbar. In der Lunge überall grobknotige Herde. Bronchialdrüse stark vergrößert. In Milz, Leber und Niere zahlreiche stecknadelkopfgroße Knötchen.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle mittelstarke Infiltration mit kleinem Nekrosebezirk, Riesenzellen, aber ohne Verkäsung. Lunge wie bei 303. Bronchialdrüsen weisen große tuberkulöse Herde mit weitgehender Nekrose und sogar teilweiser Verkäsung auf. Milz zeigt am Rand größeren Nekrosebezirk. Die Lymphknoten in der Umgebung des Herdes kleiner als in der übrigen Milz.

Meerschweinchen 306: Schwellung der re. regionären Lymphdrüse ab 19. VI. 36 (nach 23 Tagen), der re. Fußsohle ab 27. VI. 36

(nach 1 Monat). Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Infektion)

Sektionsbefund: Re. Fußsohle geschwollen, aber ohne Ulceration. Granulationsgewebe zwischen Knochen und Haut. Re. Inguinaldrüse bohnengroß, Kniedrüse etwas kleiner, li. keine Schwellung. Grobknotige Lungentuberkulose in allen Lungenpartien. Bronchialdrüsen sehr erheblich vergrößert. Kleinknotige tuberkulöse Aussaat auf Milz und Leber, Niere o. B.

Sektionsbefund: Re. Fußsohle geschwollen, aber ohne Ulceration. Granulationsgewebe zwischen Knochen und Haut. Re. Inguinaldrüse bohnengroß, Kniedrüse etwas kleiner, li. keine Schwellung. Grobknotige Lungentuberkulose in allen Lungenpartien. Bronchialdrüsen sehr erheblich vergrößert. Kleinknotige tuberkulöse Aussaat auf Milz und Leber, Niere o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle langgestreckter, zelliger Infiltrationsherd mit nekrotischem Zentrum. In der re. Inguinaldrüse sehr ausgedehnte Nekrosebezirke mit Riesenzellen und zentraler Verkäsung. Lunge wie bei 303. Starke Hyperklasie der Bronchialdrüsen mit zahlreichen Nekroseherden bis zu beginnender Verkäsung. In den Lymphfollikeln der Milz mehrere Epitheloidzellentuberkel mit Riesenzellen.

Meerschweinchen 307: Schwellung der re. Inguinaldrüse ab 19. VI. 36 (nach 23 Tagen), der re. Fußsohle ab 22. VI. 36 (nach 26 Tagen). Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Infektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle durch cutanes und periostales Granulationsgewebe stark aufgetrieben und zentral ulceriert. Li. Fußsohle o. B. Re. Inquinal- und Kniedrüse ca. haselnußgroß und verkäst, Drüsen li. o. B. Lunge in allen Abschnitten von grobknotigen Tuberkeln durchsetzt. Bronchialdrüsen vergrößert, kleine Knötchen in Milz und Leber. Niere o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle ausgedehnte zellige Infiltrationsherde mit Riesenzellen und größeren Nekrosebezirken. Lunge wie bei 303. In den Bronchialdrüsen ausgedehnte zellige Infiltrationen mit Riesenzellen und Nekrosebezirken, aber ohne ausgesprochene Verkäsung. In der Milz multiple Riesenzellentuberkel in den Lymphfollikeln.

Meerschweinchen 308: Erste feststellbare Drüsenschwellung der Inguinaldrüsen re. am 19. VI. 36 (nach 23 Tagen), der Fußsohle re. am 30. VI. 36 (nach 34 Tagen). Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Infektion).

Sektionsbefund: An der re. Fußsohle Haut und Knochen durch periostales Granulationsgewebe aufgetrieben, kein Ulcus. Re. Inguinaldrüse bohnengroß, Kniedrüse etwas kleiner, beide verkäst. Li. Inguinaldrüsen o. B. In der Lunge zahlreiche grobknotige Tuberkel. Bronchialdrüsen leicht vergrößert, Milz und Leber: stecknadelkopfgroße Knötchen. Niere o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle zelliger Infiltrationsherd wie bei den anderen Tieren dieser Versuchsreihe. Im Zentrum größerer Nekrosebezirk. Regionäre Lymphdrüsen re. zeigen zellige Hyperplasie mit ausgedehnten Nekrosen bis zu vollständiger Verkäsung. In der Lunge zahlreiche tuberkulöse Herde mit Epitheloid- und Riesenzellen, Nekrosebezirke, aber noch nirgends verkäst. Bronchialdrüsen besitzen nur geringgradige Hyperplasie, sind aber weitgehend zerstört. Dagegen keine Verkäsung vorhanden. Milz zeigt einige Riesenzellentuberkel in den Follikeln.

Meerschweinchen 309: Schwellung der re. Inguinaldrüse ab 13. VI. 36 (nach 17 Tagen), der re. Fußsohle ab 27. VI. 36 (nach 1 Monat). Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Infektion).

Sektionsbefund: Starke Schwellung der re. Fußsohle und des Unterschenkels. Subcutis und Knochen von Granulationsgewebe durchsetzt. Lateral an der Ferse ein linsengroßes Ulcus. Re. Inguinaldrüsen und Kniedrüse ca. kirschgroß und verkäst, li. Inguinaldrüsen eben fühlbar. Auf der Lunge gröbere Knötchen. Bronchialdrüsen stark vergrößert. In der Milz und Leber ebenfalls grobknotige Herde. Niere o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle wiederum zelliges Infiltrat mit Riesenzellen und mononucleären Zellen, in der Mitte großer Nekroseherd. Lunge: Große tuberkulöse Herde mit beginnender Verkäsung. In den Randgebieten Lymphozytenanhäufungen, stellenweise auch proliferative Veränderungen. Tr. Bronchial-Drüsen zeigen starke zellige Hyperplasie, Lymphfollikel weitgehend zerstört, aber keine ausgesprochene Verkäsung. In den Lymphfollikeln der Milz einige kleinere Epitheloid- und Riesenzellentuberkel, ein großer Tuberkel mit Nekrose, aber ohne Verkäsung.

Meerschweinchen 310: Schwellung der re. Lymphdrüsen ab 19. VI. 36 (nach 23 Tagen), der re. Fußsohle ab 27. VI. 36 (nach 1 Monat). Spontan gestorben am 30. VII. 36, also 2 Monate nach der Infektion (Enteritis).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle geschwollen, ohne Ulcus. Zwei Inguinal- und eine Kniedrüse erbsengroß geschwollen und verkält. Li. Fußsohle o. B. Drüsen li. o. B. Lunge zeigt vereinzelt kleine Knötchen in allen Abschnitten. Bronchialdrüsen nicht vergrößert. In der Leber und Milz vereinzelte kleine Knötchen; Niere o. B.

Hist. Befund: Fußsohle re. zeigt in der Subcutis großes Epitheloidzelleninfiltrat mit ausgedehnter Nekrose. Regionäre Lymphdrüsen re. weisen Hyperplasie mit multiplen, vorwiegend exsudativen tuberkulösen Veränderungen und einigen Verkäsungsherden auf. In der Lunge große tuberkulös-exsudative Herde mit ausgedehnten Nekrosen. An einzelnen Stellen auch proliferative Veränderungen mit Epitheloid- und Riesenzellen. Die Milz ist teilweise gefault und das Präparat nicht zu einwandfreier Diagnose zu gebrauchen. In den guterhaltenen Partien jedoch kein Anhalt für Tuberkulose.

Meerschweinchen 300: Schwellung der re. Inguinaldrüsen ab 15. VI. 36 (nach 19 Tagen), der re. Fußsohle ab 27. VI. 36 (nach 1 Monat). Spontan gestorben am 30. VII. 36 (nach 2 Monaten). Todesursache: Enteritis.

Sektionsbefund: Re. Fußsohle zeigt Schwellung, periostales Granulationsgewebe, aber kein Ulcus. Rechte Inguinal- und Kniedrüse erbsengroß und verkäst, li. o. B. Im Mittellappen des re. Lungenflügels fragliche Knötchen. Milz, Leber, Bronchialdrüsen o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle wiederum zellige Infiltration. An einer Stelle ein nekrotischer Bezirk, einige Riesenzellen und Epitheloidzellen. Lunge, Milz und Bronchialdrüsen zeigen keine tuberkulösen Veränderungen.

Wenn wir also unsere Kontrolltiere zur Superinfektion insgesamt nochmals überblicken, so ergibt sich, daß sämtliche 9 Tiere tuberkulös erkrankt sind. Acht Tiere zeigten makro- und mikroskopisch eine generalisierte Tuberkulose. Ein Tier (M. 300), das nach 2 Monaten intercurrent starb, hatte zwar keine Miliartuberkulose, aber es ist durchaus möglich, daß bei längerer Lebensdauer ein Weiterschreiten der tuberkulösen Erkrankung erfolgt wäre. Für die nun folgende Zusammenstellung der allen Kontrolltieren gemeinsamen Veränderungen soll dieses Tier ausscheiden.

Bei unseren sämtlichen Kontrolltieren erfolgte eine Schwellung der rechten regionären Lymphdrüsen zwischen dem 19. und dem 24. Tage, eine Schwellung der Fußsohle re. hinten zwischen dem 26. und 34. Tage. Die post mortem vorgenommene histologische Untersuchung dieser Fußsohlen ergab ausnahmslos tuberculöses Granulationsgewebe größtenteils mitRiesen- und Epitheloidzellen, sowie größere Nekroseherde in der Subcutis. Lungen- und Bronchialdrüsen zeigten ebenfalls ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen. die Lunge besonders in Form zahlreicher zentralverkäster Epitheloid- und Riesenzellen-Tuberkel. Bei mikroskopischer Durchsicht der Präparate der Tracheo-Bronchial- und Inguinaldrüsen fiel auf, daß die Bronchialdrüsen zwar fast ausnahmslos starke zellige Hyperplasie aufwiesen, aber trotz ihrer sehr beträchtlichen Größe und trotz Riesenzellen und Epitheloid-Tuberkeln keine ausgesprochene Verkäsung darboten, während die Inguinaldrüsen ausgedehnte Käseherde aufwiesen. Zu einer makroskopisch erkennbaren Mitbeteiligung der li. Inguinaldrüsen kam es dabei nur in 2 Fällen. Weiter war auch die Milz bei sämtlichen Tieren tuberkulös miterkrankt. Histologisch konnte dies leider von M. 310 nicht nachgewiesen werden, da infolge eines Fehlers beim Fixieren das Präparat stark verfault war. Die Leber wurde von uns histologisch nicht untersucht, ließ jedoch bei allen Tieren makroskopisch Tuberkel erkennen. Die Niere blieb bis auf 1 Tier (M. 304) frei von groben tuberkulösen Veränderungen, was ja der Eigenart der Meerschweinchentuberkulose entspricht.

Da diese Kontrolltiere am 27. V. genau unter den gleichen Kautelen infiziert wurden, wie unsere 13 doppeltinfizierten Tiere und

beide Tierreihen die gleiche Bazillenmenge intracutan erhielten, so hätten auch beide gleich schwere Krankheitsbilder zeigen müssen, falls nicht die Vorinfektion eine spezifische Immunität verliehen hätte.

B. Superinfektion.

Am 27. V, 36 wurde 13 Meerschweinchen (M. 13, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 294, 295, 296, 297, 298) mit 10^{-5} mgr — 50—100 Bazillen — des virulenten bovinen Stammes S. IV in die re. hintere Fußsohle intracutan superinfiziert, nachdem am 1. II. 36 — 116 Tage vorher — bereits eine Vorinfektion mit $^1/_{20\,000}$ mgr des schwachvirulenten humanen Stammes E. M. Bonn am li. Hinterbein stattgefunden hatte. In den ersten 2 Monaten nach der Superinfektion wurden in Abständen von 2—4 Tagen die re. Inguinaldrüsen und die re. Fußsohlen auf Veränderungen, besonders auf Schwellung untersucht. Im letzten Monat fand diese Untersuchung nur noch zweimal statt. Am 29. VIII. 36, also 3 Monate nach der Superinfektion, wurden 11 Tiere durch Nackenschlag getötet, zwei waren nach 24 bezw. 57 Tagen spontan gestorben. Von sämtlichen 13 Tieren wurde ein genauer Sektionsbefund aufgenommen und beide hintere Fußsohlen, größtenteils die re. Inguinaldrüse, die Lunge und die Milz noch histologisch untersucht.

Meerschweinchen 13:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human.).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Erstmals Drüsenschwellung der re. Inguinaldrüse festgestellt am 19. VI. 36 (nach 23 Tagen). Die Fußsohle zeigte während der ganzen Beobachtungszeit äußerlich keine Veränderung. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Die re. Fußsohle läßt in der Subcutis eine ganz geringgradige auf Granulationsgewebe verdächtige Wucherung erkennen. Re. Inguinaldrüsen erbsengroß mit Verkäsung. Li. Inguinaldrüsen kirschgroß, verkäst; in der Muskulatur des li. Oberschenkels kleiner verkäster Primärherd. Lunge, Bronchialdrüsen, Milz und Niere o. B.

Hist. Befund: Re. Fußsohle zeigt in der Subcutis zellige Infiltration wie bei den Kontrollen zur Superinfektion. Auch hier zentrale Nekrosebezirke, wenn auch von geringerer Ausdehnung. Einzelne Riesenzellen, aber keine Verkäsung. Die Epidermis scheint stellenweise verdickt und ödematös. Lunge weist im Randgebiet größeren Bezirk einer atelektatischen Pneumonie auf. Keinerlei tuberkulöse Veränderungen. Milz frei von Tuberkulose. Li. Fußsohle o. B.

Meerschweinchen 16:

Am 1. II. 36 Erstinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Schwellung der re. Inguinaldrüse erstmals feststellbar am 30. VI. 36 (nach 34 Tagen). Re. Fußsohle blieb ohne erkennbare Veränderung. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle o. B. Re. Kniedrüse linsengroß, Inguinaldrüsen erbsengroß. Li. Inguinaldrüse erbsengroß und verkäst, kleiner verkäster Primärherd in der li. Oberschenkelmuskulatur. Lunge, Bronchialdrüsen, Milz, Leber, Nieren o. B.

Meerschweinchen 19:

Am 1. II. 36 Erstinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Re. Inguinaldrüse zeigt erste Schwellung am 30. VI. 36 (nach 34 Tagen). Re. Fußsohle blieb unverändert. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefunde: Re. Fußsohle frei von Veränderungen. Re. Kniedrüse erbsengroß, Inguinaldrüsen bohnengroß und verkäst. Li. kleine Drüsen. Primärherd wurde nicht aufgefunden. Lunge, Bronchialdrüsen, Milz, Leber und Nieren o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle mäßig dicht stehende Epitheliodzellenhaufen, keine Nekrose. In den mittleren Teilen Zellen etwas abgeblaßt. Li. Fußsohle o. B. In der Lunge streifenförmige atelektatische Pneumonie, stellenweise aspiriertes Blut in den Alveolen, keine spez. Veränderungen. Milzfollikel gut erhalten, keine tuberkulöse Erkrankung der Milz.

Meerschweinchen 20:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Schwellung der re. Inguinaldrüse erstmals festgestellt am 19. VI. 36 (nach 23 Tagen). Sichere Schwellung der Fußsohle re. nicht erkennbar, jedoch etwas verdächtiges Aussehen. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Beim Aufschneiden der re. Fußsohle zeigt sich am lateralen Rande geringe Gewebswucherung, die auf spez. Granulationsgewebe verdächtig ist. Re. Inguinaldrüse bohnengroß, Kniedrüse etwa erbsengroß. Li. Inguinaldrüsen haselnußkerngroß. Lunge zeigt einige kleine Knötchen. Bronchialdrüsen etwas vergrößert. In Milz und Leber ebenfalls einige kleinere Knötchen.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle größere, tuberkulöse Herde mit Nekrosen, stellenweise Riesenzellen. Die Lunge läßt einige größere, vorwiegend exsudative tuberkulöse Herde mit Nekrosen erkennen, stellenweise Riesenzellen. Auch in der Milz finden sich einige tuberkulöse Herde.

Meerschweinchen 22:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Re. Inguinaldrüsen tastbar ab 22. VI. 36 (also nach 26 Tagen). Die Fußsohle re. blieb während der ganzen Beobachtungsdauer un-

verändert. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Beim Abpräparieren der Fußsohle re. konnten keine Gewebsänderungen gefunden werden. Re. Inguinaldrüsen bohnengroß und verkäst, Kniedrüse erbsengroß und ebenfalls verkäst. Li. Primärherd nicht auffindbar, Inguinaldrüsen erbsengroß geschwollen. Lunge, Bronchialdrüsen, Milz, Leber und Niere o. B.

Hist. Befund: Die re. Fußsohle zeigt in der Subcutis dichtere zellige Infiltration mit beginnender Nekrose im Zentrum, Monocyten, Lymphocyten und Riesenzellen vorhanden. In der Lunge sind einige Randpartien atelektatisch, aber keinerlei tuberkulöse Erscheinungen vorhanden. Milz gleichfalls frei von Tbc.

Meerschweinchen 294:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Erste Schwellung der re. Inguinaldrüse ab 19. VI. 36 (nach 23 Tagen). Re. Fußsohle während der ganzen Versuchsdauer unverändert. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle zeigt beim Abpräparieren keine Veränderungen. Re. Inguinaldrüsen und Kniedrüse erbsengroß. Li. Inguinaldrüse linsengroß. Lunge, Bronchialdrüsen, Milz, Leber und Nieren o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle etwas dichtere Zellinfiltration. Neben Epitheloid- und Riesenzellen auch beginnende Nekrose. Inguinaldrüsen re. zeigen zellige Infiltration mit Nekrose und stellenweise Verkäsung. Li. Fußsohle o. B. Lunge und Milz sind völlig frei von Tbc.

Meerschweinchen 295:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Drüsenschwellung der re. Inguinaldrüse und Veränderungen an der Fußsohle re. während der Versuchsdauer nicht nachweisbar. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle läßt beim Abpräparieren keine besonderen Veränderungen erkennen. Re. Inguinaldrüsen nicht auffindbar. Li. Inguinaldrüsen erbsengroß und verkäst. Lunge, Milz, Bronchialdrüsen, Leber und Nieren o. B.

Meerschweinchen 296:

Am 1. II. 36 Erstinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Erste Schwellung der regionären Lymphdrüsen re. am 7. VII. 36 (nach 41 Tagen). Re. Fußsohle unverändert. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Fußsohle re. zeigt beim Abpräparieren keine Veränderung. Re. Inguinaldrüsen erbsengroß, Kniedrüse linsengroß.

Li. Inguinaldrüsen linsengroß und verkäst. Lunge, Milz, Leber und Nieren, Bronchialdrüsen o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle mitteldichte Infiltration von Epitheloidzellen, einige Riesenzellen. Teilweise Zellen etwas abgeblaßt, aber keine ausgesprochenen Nekrosestellen. Regionäre Lymphdrüsen re. zeigen starke, zellige Infiltration mit Nekroseherden und Verkäsungszentren. In den Randgebieten der Lunge finden sich Zeichen einer atelektatischen Pneumonie, jedoch keine tuberkulösen Veränderungen. Milz völlig intakt.

Meerschweinchen 297:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Erste Schwellung der regionären Lymphdrüsen am 30. VI. 36 (nach 34 Tagen). Fußsohle re. normal. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle läßt beim Ablösen keine Veränderung erkennen. Re. Inguinaldrüsen und Kniedrüse erbsengroß geschwollen. Li. Fußsohle o. B. Li. Inguinaldrüse linsengroß und verkäst. Lunge, Bronchialdrüsen, Milz, Leber und Nieren o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle Epitheloidzellen-Infiltrat wie bei den übrigen Tieren dieser Reihe, Zellen teilweise entfärbt, jedoch ohne ausgesprochene Nekrose. Regionäre Lymphdrüsen re. zeigen starke, zellige Infiltration mit Nekrose und beginnender Verkäsung. Lunge und Milz normal.

Meerschweinchen 298:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV. (bovin).

Schwellung der regionären Lymphdrüsen re. ab 27. VI. 36 (nach 31 Tagen). Re. Fußsohle blieb normal. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle läßt beim Abpräparieren nichts Pathologisches erkennen. Regionäre Lymphdrüsen re. erbsengroß. Li. kleiner verkäster Primärherd in der Oberschenkelmuskulatur, regionäre Lymphdrüsen nur wenig vergrößert. Lunge, Bronchialdrüsen, Milz, Leber und Nieren o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle Epitheloidzellen-Infiltrat mit Riesenzellen. Die Alveolen der Lunge großenteils mit Aspirationsblut gefüllt, keine spez. Veränderungen. Milz zeigt normales Bild.

Meerschweinchen 299:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Schwellung der re. regionären Lymphdrüsen ab 15. VI. 36 (nach 19 Tagen), re. Fußsohle blieb normal. Getötet am 29. VIII. 36 (3 Monate nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: An der re. Fußsohle beim Ablösen keine pathologischen Veränderungen. Re. Kniefaltendrüse linsengroß. Li. Fußsohle o. B. Li. regionäre Lymphdrüsen nicht auffindbar. Lunge Bronchialdrüsen, Milz, Leber und Nieren o. B.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle Epitheloid-Infiltrat mit Riesenzellen, jedoch ohne ausgesprochene Nekrosebezirke. Re. Kniefaltendrüse zeigt zellige Infiltration mit Nekrose und stellenweise beginnende Verkäsung. Lunge ist frei von spez. Veränderungen. In der Milz alle Follikel intakt, nirgends tuberkulöse Veränderungen.

Meerschweinchen 14:

Am 1. II. 36 Erstinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Spontan gestorben am 20. VI. 36 (24 Tage nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle o. B. Re. Inguinaldrüse etwas geschwollen, aber nicht verkäst. Kniefaltendrüse nicht auffindbar. In der Muskulatur des li. Oberschenkels ein Tropfen Eiter (Primärherd), Inguinaldrüsen etwas vergrößert, nicht verkäst. In der Lunge einige kleine auf Miliartuberkulose verdächtige Herdchen, Bronchialdrüsen, Milz, Leber und Nieren o. B. Magen riesig aufgetrieben, platz bei Berührung mit der Schere Todesursache Meteorismus und Enteritis.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle ein lockeres Epitheloidzellen-Infiltrat, ohne Nekrosezeichen und etwas weniger ausgedehnt, wie bei den meisten Tieren dieser Reihe. In der Lunge Zeichen einer eitrigen Bronchitis, aber ohne spez. Veränderungen. Re. Kniefaltendrüse zeigt geringe zellige Hyperplasie mit kleinen Nekrosebezirken, jedoch ohne eine Spur von Verkäsung. Milz normal..

Meerschweinchen 21:

Am 1. II. 36 Vorinfektion mit E. M. Bonn (human).

Am 27. V. 36 Superinfektion mit S. IV (bovin).

Erste Schwellung der regionären Lymphdrüse re. ab 22. VI. 36 (nach 26 Tagen), eine sichere Schwellung der re. Fußsohle nicht vorhanden. Spontan gestorben am 23. VII. 36 (also 57 Tage nach der Superinfektion).

Sektionsbefund: Re. Fußsohle zeigt beim Abpräparieren keine Veränderungen, re. Inguinaldrüse erbsengroß, li. ebenso. Lunge,

Bronchialdrüsen, Milz und Leber normal. Darm stark gebläht und entzündet. Todesursache Enteritis.

Hist. Befund: In der Subcutis der re. Fußsohle mitteldichtes Epitheloidzellen-Infiltrat mit einigen Riesenzellen. In der Lunge einige atelektatische Bezirke, aber keine Tbc. Milz normal.

Überblicken wir nomals kurz die Befunde unserer superinfizierten Tiere, so erkrankte ein Tier (M. 20) an Miliartuberkulose, dagegen blieben alle anderen 12 Tiere, von denen zwar 2 nach 24 bezw. 57 Tagen an Enteritis starben, 10 dagegen noch 3 Monate lang nach der Superinfektion lebten, völlig frei von Zeichen einer generalisierten Tuberkulose. Auch die histologische Untersuchung von Lunge und Milz konnte in keinem Falle einen Anhaltspunkt für spezifische Veränderungen geben. Bronchialdrüsen, Leber und Milz waren makroskopisch ebenfalls immer gesund. Da diese Tiere aber genau mit dem gleichen Infektionsmodus wie unsere 9 Kontrolltiere superinfiziert waren und zum allergrößten Teil auch solange lebten, so ist beim Vergleich der histologischen und makroskopischen Befunde beider Versuchsreihen ein ganz erheblicher Unterschied festzustellen. Bei den Kontrolltieren sahen wir schwerste tuberkulöse Veränderungen in Lunge und Milz, bei den superinfizierten Tieren aber ein völliges Freisein dieser Organe von tuberkulöser Erkrankung.

An den der Superinfektionsstelle zugehörigen Lymphdrüsen re. konnte eine Schwellung erstmals nach 19—41 Tagen festgestellt werden — mit Ausnahme von M. 14, das schon nach 24 Tagen starb, und M. 295, bei dem bis zum Tode keine sichere Drüsenschwellung gefunden wurde —, was auch hier auf eine Hemmung der Drüsenerkrankungen gegenüber den Kontrolltieren schließen läßt, die alle zwischen dem 19. und 24. Tage eine Drüsenschwellung erkennen ließen.

Bei allen superinfizierten Tieren wurden auch die li. Inguinaldrüsen, also die der Vorinfektion zugehörigen Drüsen, vergrößert gefunden, was darauf schließen läßt, daß bei allen auch tatsächlich bei der ersten Injektion eine Infektion mit Tuberkelbazillen zustande kam.

Die Fußsohlen an der Superinfektionsstelle ließen bei unseren Versuchstieren makroskopisch keinerlei Veränderung erkennen, auch keine Schwellung. Für eine subcutane oder intracutane Superinfektion mit „ganz kleinen" Bazillenmengen scheint dieses Verhalten die Regel zu sein, denn Römer, Lange und Lydtin, Selter, Fetzer und Weiland, Dahl und de Renzi haben auch beobachtet, daß in ähnlichen, von ihnen ausgeführten Versuchen in weitaus den meisten Fällen nur ein flüchtiges Infiltrat der Superinfektionsstelle zustande kam, das makroskopisch nach einigen Tagen ohne zu ulcerieren schwand, oder es blieb überhaupt jede sichtbare Reaktion aus.

Histologisch aber ergab sich bei unseren 12 Tieren — auch bei dem nach 24 Tagen gestorbenen M. 14 — ein einwandfreier Befund. Überall zeigte sich in der Subcutis ein mikroskopisch ganz deutliches Epitheloidzellen-Infiltrat meist mit einigen Riesenzellen. Manchmal waren einige Zellbezirke etwas abgeblaßt, und zeigten Kernzerfall, nirgends aber war Verkäsung zu finden. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu einer Angabe Römer's (M. 8184), der aber nur einen Teil der in Frage kommenden Hautpartie dieses einen Meerschweinchen, histologisch untersucht hat und dabei keine Veränderung fand, und weiter zu den Behauptungen Dahl's, der aber keine histologischen Präparate anfertigte. Dagegen decken sich unsere Befunde sehr gut mit denen von Krause und Willis, die auch bei Verwendung „ganz kleiner" Bazillenmengen immer histologische Veränderungen an der Superinfektionsstelle nachwiesen und denen von de Renzi, der auch bei Tieren mit völlig unveränderter Haut histologisch in den ersten Tagen nach der Superinfektion immer exsudativ-entzündliche und dann später proliferative Prozesse fand. Auch die Befunde von Nasta und Craciun stimmen damit überein, die histologisch die gleichen Beobachtungen machten und an der Superinfektionsstelle im späteren Stadium „kollagene Metamorphose mit Riesenzellen" beschrieben, jedoch nie Verkäsung sahen.

Unser Versuch läßt also — übereinstimmend mit den ebengenannten Autoren — erkennen, daß auch bei Verwendung von „ganz kleinen" Superinfektionsdosen, bei denen ein makroskopischer Befund an der Infektionsstelle fehlt, immer eine histologische Veränderung vor sich geht

Das Koch-Phaenomen, soweit man hier von einem solchen sprechen will, würde sich also im Gegensatz zur Superinfektion mit „mittleren" Bazillenmengen, wo es sich in einer Ulceration der Injektionsstelle und einem Freibleiben der regionären Lymphdrüsen äußert, bei „ganz kleinen" Dosen so modifizieren, daß, wenn auch oft nur mikroskopisch sichtbar, eine allergische Reaktion auftritt, als deren Folge wir später zellige Infiltration mit Epitheloid- und Riesenzellen sehen. Da aber keine Ausstoßung der Bazillen durch Ulceration eintritt, so werden die regionären Lymphdrüsen allmählich erkranken, wenn auch dieser Prozeß sich infolge des Abbaues von Tuberkelbazillen an der Reaktionsstelle (Epitheloidzellen!) bedeutend langsamer und abgeschwächter abspielt, als beim Normaltier.

Herrn Geheimrat Prof. von Pfaundler möchte ich herzlichst für die Übernahme des Referates, Herrn Doz. Dr. Weber für die freundliche Leitung und die stetige Hilfsbereitschaft bei der Bearbeitung und den Korrekturen danken.

LITERATUR

Arloing: Lec. sur. la tuberc. 1892. p. 236.
Charrin: Revue de médicine. 1895. p. 463.
R. H. Dahl: Zeitschr. f. Tuberc. Bd. 76, Heft 2—3. 1936.
W. Gerlach u. W. Finkeldey: Krankheitsforschung. Bd. 4, 1927.
Gramatschikoff: Baumgarten's Berichte. Bd. 1, p. 345.
F. Hamburger: Beitr. kl. Tuberc. Bd. 12, p. 259. 1909.
R. Koch: Deutsch. med. Wochenschr. Bd. 17, p. 101. 1891.
H. Jaffé u. E. Löwenstein: Beitr. kl. Tuberc. Bd. 50, p. 129. 1929.
A. Krause u. H. St. Willis: Americ. Rev. Tbc. Bd. 11, Nr. 5. 1925.
B. Lange u. K. Lydtin: Z. Hyg. Bd. 110, p. 209. 1929.
M. Lurie: J. of exp. Med. Bd. 57, p. 181. 1933.
M. Nasta et E. Craciun: Arch. roum. Path. exper. Bd. 8, p. 325. 1935. (Ref. Zentrbl. Tbc. Bd. 44. 1936).
H. Oeller: Krankheitsforschung. Bd. 1. 1925.
S. de Renzi: Bell. d. Istit. Sieroterap. Milan., Bd. 15, Fasc. II. p. 65, 1936.
P. Römer: Beitr. kl. Tbc. Bd. 11, p. 79, 1908 und Bd. 13, p. 1. 1909.
Römer und Josef: Beitr. kl. Tbc. Bd. 17, 1910.
H. Selter, Fetzer und Weiland: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 93, p. 34. 1934
Töppich: Krankheitsforschung. Bd. 2. 1925.

LEBENSLAUF

Geboren am 16. 10. 1910 zu Stockheim (Oberfr.) besuchte ich vom 6. Lebensjahr an 4 Klassen der Volksschule daselbst. Darauf begab ich mich an das Humanistische Gymnasium zu Lohr a. Main, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte. Das medizinische Studium begann ich an der Universität zu Erlangen und legte dort nach 5 Semestern die ärztliche Vorprüfung ab. Meine klinischen Semester verbrachte ich in München, wo ich im Sommer 1937 mein medizinisches Staatsexamen machte.